



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

TESIS

**“PRUEBA DINÁMICA DE RETO CON hCG RECOMBINANTE PARA
DISFUNCIÓN DE CÉLULAS DE LEYDIG EN INFERTILIDAD MASCULINA”**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
*BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA***

**PRESENTA
DRA. CYNTHIA FLOR CORIA GARCÍA**

**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIZACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA
DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ**

**DIRECTORA DE TESIS Y ASESORA METODOLÓGICA
DRA. MIRNA ECHAVARRIA SÁNCHEZ**



MÉXICO, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

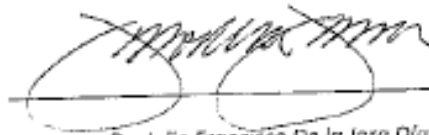
AUTORIZACIÓN DE TESIS

**PRUEBA DINÁMICA DE RETO CON hCG RECOMBINANTE PARA DISFUNCIÓN
DE CÉLULAS DE LEYDIG EN INFERTILIDAD MASCULINA**



Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**



Dr. Julio Francisco De la Jara Díaz

**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**



Dra. Mirna Echeverría Sánchez

**DIRECTOR DE TESIS
MEDICO ASCRITO A LA COORDINACIÓN DE ANDROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**



Dra. Mirna Echeverría Sánchez

**ASESOR METODOLÓGICO
MEDICO ASCRITO A LA COORDINACIÓN DE ANDROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**PRUEBA DINÁMICA DE RETO CON hCG RECOMBINANTE PARA
DISFUNCIÓN DE CÉLULAS DE LEYDIG EN INFERTILIDAD MASCULINA**

Tabla de contenido

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	13
OBJETIVO	15
METODOLOGÍA	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIÓN	26
AGRADECIMIENTOS.....	27
BIBLIOGRAFIA	28

**PRUEBA DINÁMICA DE RETO CON hCG RECOMBINANTE PARA
DISFUNCIÓN DE CÉLULAS DE LEYDIG EN INFERTILIDAD MASCULINA**

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El Hipogonadismo es causado por disfunción o falla de la célula de Leydig; la diferenciación entre ellas nos da la opción terapéutica.

Objetivo: Determinar mediante prueba de reto con hCGr (de manera similar a la urinaria) pacientes con disfunción o falla de célula de Leydig, por su capacidad de respuesta a la misma.

MATERIAL Y METODOS. 47 pacientes con disfunción de célula de Leydig (respuesta positiva hipotálamo/hipofisaria pero negativa de célula de Leydig/testicular) en la prueba de citrato de clomifeno (CC). Se les indicó prueba de reto con hCGr (250 mcgrs) con medición de testosterona Total (Tt), Estradiol (E2), proteína transportadora de hormonas sexuales (S.H.B.G.) e índice de Andrógenos libres (IAL); basal y post hCGr 60 hrs.

RESULTADOS: Edad promedio 36.12 ± 6.29 años. Se consideró una respuesta positiva al incrementar valores 50% de los basales. Testosterona total (nMol/L) basal 11.81 ± 5.06 y postprueba 25.60 ± 9.86 , Estradiol (pg/mL) basal 31.15 ± 12.18 y postprueba 63.86 ± 28.01 ; Índice de Andrógenos libres (%) basal 56.79 ± 22.46 y postprueba de 121.80 ± 58.41 . La S.H.B.G. no modifica.

CONCLUSIONES: La prueba de reto nos informa que pacientes tienen disfunción de célula de Leydig, el grado de la misma y cuales tienen falla. La hCGr es de fácil aplicación y presenta menores efectos adversos locales.

Palabras clave: célula de Leydig, hipogonadismo, prueba de reto, hCG recombinante, infertilidad masculina.

ABSTRACT

Dynamic testing with recombinant human chorionic gonadotropin (hCGr) for challenge dysfunctional Leydig cell at male infertility

Introduction: Hypogonadism is caused by dysfunction or failure of Leydig cell; the differentiation between them gives us the therapeutic option. Objective: To determine challenge with hCGr test (in a way similar to the urinary) determine the dysfunction or failure of Leydig, by the capability of response.

MATERIAL AND METHODS. 47 patients with Leydig cell dysfunction (hypothalamus/pituitary positive response but refusal by Leydig cell /testicle) in clomiphene citrate (CC) test. Indicates challenging test with hCGr (250 mcgrs) measure basal and 60 hrs post-test blood samples of: Total testosterone (Tt), Estradiol (E2), Sex hormone-binding globulin (S.H.B.G.) and free androgens Index (FAI).

RESULTS: Mean age 36. 12±6. 29 years. Considered a positive response the increase of 50% of the basal values. Basal total testosterone (nMol/L) 11.81 ± 5.06 and post-test 25. 60±9.86, Estradiol (pg/mL) basal 31. 15±12. 18 and post-test 63.86 ± 28.01; Free androgens index (%) basal 56. 79±22. 46 and post-test of 121. 80±58. 41. S.H.B.G. does not change.

CONCLUSIONS: The challenge test reports the Leydig cell dysfunction, the grade of dysfunction, and identifies which have failure. The hCGr is easy to apply and minor local adverse effects.

Keywords: Leydig cell, hypogonadism, challenge test, recombinant hCG, male infertility

INTRODUCCIÓN

En hombres adultos normales, la secreción de hormona esteroide por la célula de Leydig es fisiológicamente regulada por la hormona luteinizante (LH). La gonadotropina actúa a través de la estimulación de un receptor de la proteína G acoplada positivamente vinculado a la adenilato ciclasa y expresado exclusivamente por las células intersticiales de Leydig. En hombres adultos, la activación de este sistema induce la síntesis y la secreción de testosterona (T) y estradiol (E2). Durante la pubertad, la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) induce la liberación de la hormona folículo-estimulante (FSH) que es responsable del aumento de volumen de los testículos. Al mismo tiempo, los pulsos de LH inducen un aumento progresivo en los niveles de E2 y T en plasma. La Gonadotropina coriónica humana (hCG) es capaz de estimular la secreción de esteroides sexuales por el testículo a través de la activación del mismo receptor de membrana de la célula de Leydig, correctamente llamado receptor de LH/hCG. En contraste a la LH, la hCG está más fácilmente disponible a partir de la orina de mujeres embarazadas, ésta tiene una vida media plasmática larga e induce una estimulación sostenida y prolongada de la esteroidogénesis de las células de Leydig. Por esta razón, la hCG se utiliza como un tratamiento de diversas enfermedades testiculares, incluyendo los testículos criptóquidos, hipogonadismo hipogonadotrópico masculino, y en asociación con gonadotropina menopáusica humana en infertilidad masculina (1).

Infertilidad se define como la incapacidad de una pareja para concebir después de un año de relaciones sexuales regulares sin protección y en la etapa reproductiva, y se presenta aproximadamente en un 10 a 15% de las parejas. El factor masculino, contribuye en un 50% como causa de infertilidad en la pareja y como causa única en un 15-20%, y puede deberse a alteraciones en la cantidad o calidad espermática. Las causas potenciales de la alteración reproductiva son, tanto en el hombre como en la mujer el factor endocrino, anatómico, genético y otras condiciones (2).

La piedra angular en la evaluación del factor masculino es el análisis seminal, a pesar de ello el abordaje completo de la infertilidad masculina incluyen otros aspectos como la historia médica, examen físico, estudios de imagen, la evaluación de la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-testículo (HHT) en donde las alteraciones de éste están bien establecidas. Los desordenes endocrinos son poco comunes en hombres con parámetros seminales normales, por lo que su identificación y su correlación con las alteraciones seminales así como el manejo de los mismos es vital para el logro del embarazo (3).

El factor hormonal se considera dentro del rubro de infertilidad no obstructiva que corresponde al 60% de las causas de infertilidad masculina dando como consecuencia una inadecuada producción espermática por los testículos (4).

Por lo cual actualmente la evaluación endocrina en hombres esta indicada en: 1) parámetros seminales anormales, particularmente cuando la concentración espermática esta por debajo de 10mill/ml; 2) alteración de la función sexual; 3) otros hallazgos clínicos que sugieran una endocrinopatía específica. Sin embargo algunos autores consideran que todos los hombres infértiles ameritan una evaluación endocrina (4). La evaluación hormonal inicial mínima debe incluir medición de la hormona folículo estimulante (FSH) y testosterona total (TT). Cuando los niveles de TT son menores de 300ng/dL, se debe realizar una evaluación más extensa que debe incluir una segunda medición de TT, hormona luteinizante (LH) y prolactina (PRL) (3-4).

Tanto FSH como Testosterona (T) son esenciales para la funcionalidad normal de los túbulos seminíferos in vivo como in vitro, la T se requiere para completar la división meiotica y el desarrollo de las espermátides, por lo que juega un papel importante en la iniciación y mantenimiento de la espermatogénesis (5).

La producción de espermatozoides y andrógenos por parte del testículo depende del control hormonal que se inicia con la secreción hormonal de la GnRH en el hipotálamo, la cual entra en el sistema venoso portal hipofisario, favoreciendo la liberación de la FSH y LH a nivel de la hipófisis anterior. La FSH actúa sobre las células de Sertoli del testículo, contribuyendo al desarrollo de la espermatogénesis, y la LH lo hace sobre las células de Leydig, responsables de la producción de T. Se estima que 1 en 200 hombres presentan niveles anormalmente bajos de T (Food and Drug Administration [FDA] rango normal 300-100ng/dL) que pueden estar asociados a hallazgos

clínicos como disminución de la libido, infertilidad, anemia, cambios de humor, alteraciones en la distribución del vello corporal, disminución de la masa magra muscular y de la densidad mineral ósea.

El hipogonadismo se clasifica en primario y secundario. Hipogonadismo primario se define como niveles bajos de T sérica con LH normal o elevada, los niveles de FSH pueden ser normales o elevados, como se ve en pacientes con Síndrome de Klinefelter, anorquia u otras causas iatrogénicas. El hipogonadismo secundario se clasifica en formas congénitas tal como el hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (HHI) o en formas adquiridas. En el HHI se describen niveles séricos bajos de T asociados con niveles bajos de LH con o sin niveles bajos de FSH. Las formas adquiridas de niveles bajos inapropiados de LH incluyen: hipopituitarismo, hiperprolactinemia, exceso de estradiol y causas idiopáticas no congénitas (5). Las alteraciones del eje HHT como causa de infertilidad masculina precisan tratamiento específico con gonadotropinas y andrógenos con el fin de mejorar la espermatogénesis.

El mayor uso de las preparaciones de gonadotropinas, hCG o GnRH como tratamiento para la iniciación y mantenimiento de la espermatogénesis es en hombres hipogonadotrópicos que desean fertilidad. Se sabe que la hCG se une a los receptores de LH en las células de Leydig y estimula la producción de testosterona. La hCG es un análogo de la LH y puede obtenerse de fuente urinaria o recombinante. El régimen inicial de hCG es por lo general de 1.000 a 2.000 UI administrada por vía intramuscular dos a tres veces a la semana. Se controla la respuesta clínica y los niveles de testosterona, con medición de las

mismas aproximadamente cada 2 a 3 meses. Pueden ser necesarios ajustes de la dosis de hCG para determinar un mejor esquema. El aumento de las dosis de hCG puede reducir la estimulación testicular por regulación a la baja del órgano blanco; por lo tanto, un resultado más óptimo se puede producir con una dosificación menos frecuente o reducida. El uso de hCG también puede producir una mayor estabilidad de los niveles de testosterona y menos fluctuaciones en los síntomas hipogonadales. Además, el tratamiento hCG es necesario para obtener la suficiente testosterona intra-testicular que permita el inicio de la espermatogénesis. Las desventajas de hCG incluyen la necesidad de inyecciones más frecuentes y mayor costo (6). La hCG exógena incrementa las concentraciones de la T intra-testicular y de la T sérica. La hCG sola puede mantener la espermatogénesis por periodos cortos de tiempo. En la actualidad, el uso como prueba de reto del eje H-H-T, del Citrato de Clomifeno (CC) o de la hCG, no están bien definidos en quienes aplicarlas y cual sería la utilidad clínica por lo cual aún, no son de uso frecuente en población con Infertilidad (7).

Existen diversos protocolos de test con hCG que se utilizan para las pruebas de estimulación según la guía de practica clínica de la Asociación Americana de Endocrinología para la evaluación y tratamiento del hipogonadismo en hombres adultos del 2002 (AACE) las cuales son:

Test de estimulación con GnRH.- En la prueba de estimulación con GnRH, la inyección intravenosa de 100 mcg de GnRH incrementa los niveles séricos de LH tres a seis veces durante un período de 30 a 45 minutos así como

incrementa los niveles de FSH entre un 20 y 50%. Varios grados de falla testicular primaria causa picos más elevados que los valores máximos esperados para LH y FSH. Los hombres con enfermedad hipotalámica o pituitaria pueden tener una respuesta reducida o normal, que es a menudo insuficiente para distinguir entre un pituitaria y un trastorno hipotalámico. Si la glándula pituitaria se cebó con dosis repetidas de GnRH, esta prueba de estimulación puede proporcionar un resultado más sensible y fiable.

Test de estimulación con citrato de clomifeno.- En la prueba de estimulación con clomifeno, se administra 100 mg de citrato de clomifeno generalmente durante 5 a 7 días como una prueba evocadora del eje hipotálamo-hipófisis. El clomifeno actúa interrumpiendo el ciclo de retroalimentación negativa y por lo tanto estimula la liberación de gonadotropinas desde la hipófisis. Una duplicación de la LH y un aumento de 20 a 50% de la FSH son indicativos de resultados normales y una respuesta del eje hipotálamo-hipofisario intacto.

Prueba de estimulación de hCG. - Varios protocolos se utilizan para las pruebas de estimulación de hCG. En general, para los pacientes masculinos postpúberes, se administra una sola dosis de hCG urinaria (5.000 UI por vía intramuscular) o hCG recombinante (250mg vía subcutánea), y se realizan mediciones pre-tratamiento y postratamiento de testosterona a las 72 horas (algunos protocolos pueden usar los 1.000 a 4.000 UI de hCG o dosificación de varios días) (7).

MARCO TEÓRICO

Los estudios de patologías con presencia de Hipogonadismo (Hipogonadismo-Hipogonadotropico temprano, tardío e idiopático, la obesidad, el hipotiroidismo, el síndrome metabólico, etc.) han dado la importancia de conocer el potencial de respuesta testicular en estos casos; iniciando con estudios en especies inferiores para determinar dicho potencial de respuesta testicular, específicamente en Célula de Leydig y posteriormente en humanos

Como el estudio de M. Abdel-Raouf et al. en 2014, en conejos donde reportaron que el uso de dosis media de hCG (400 UI/d) incrementó significativamente los valores de Tt y de DHT (dihidrotestosterona) a diferencia de el uso de dosis bajas (200 UI/d) que no mostró un aumento significativo (8).

Existen en humanos pocos artículos en relación al uso de la hCG urinaria como tratamiento y muy escasos de su utilización como prueba para seleccionar poblaciones con fines terapéuticos, y mucho menos aun publicado y de experiencia con hCGr.

Thomas F. Kolon et al., realizó un estudio en donde se comparó el uso de una sola dosis de hCG (100UI/kg o 5000 UI/1.7m²) en 60 niños prepúberes con medición de Tt y DHT a las 72 y 92 horas posterior a la aplicación, versus aplicación de dosis múltiple, en donde a 17 niños se aplicó hCG durante 3 días con medición hormonal al 4º día post-aplicación. Después de la estimulación se observó un incremento de por lo menos 20 veces más de los niveles basales

de Tt y DHT, no se observó diferencia significativa en el grupo de dosis única versus el grupo de dosis múltiple; esto indica que el uso de una dosis única basada en el peso o la superficie de área corporal es adecuada para estimular la producción de testosterona a las 72 a 96 horas y puede reemplazar el uso de esquemas de dosis múltiple (9).

Andrea D. et al, realizaron en 2005 un estudio en donde determinaron la respuesta relacionada con la administración de hCG urinaria y el aumento de la producción de testosterona intratesticular (TIT) y Tt sérica para acertar la dosis mínima necesaria para mantener niveles de éstas en rangos normales; los participantes se dividieron en 4 grupos en donde el grupo 3 y 4 recibieron dosis altas de hCG (250-500 UI SC en días alternos) observándose un incremento de Tt sérica por arriba de 30nmol/L desde un valor basal de 14.1 ± 1.1 nmol/L (10).

Por otro lado Cailleux-Bounacer A. et al. (2008), informaron de un aumento significativo de los niveles de estradiol (de 76.4 pmol/L a 260.3 pmol/L) en un grupo de varones normales en donde se administró hCG para la evaluación endocrina de la función de células de Leydig, lo que explica una activación inducida por la gonadotropina de la aromatasa de las células de Leydig que conduce a un aumento en la síntesis de E2 (1).

OBJETIVO

Evaluar los resultados de la prueba de estimulación con hCG recombinante en los pacientes que no respondieron a la prueba de CC, (respuesta tipo 2 de Emperaire: adecuada respuesta hipotalamo-hipofisaria pero no respuesta testicular) con hipogonadismo por sospecha de disfunción de célula de Leydig.

METODOLOGÍA

Universo de estudio y protocolos.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de 47 pacientes con prueba de reto de citrato de clomifeno con resultado negativo (respuesta positiva hipotálamo/hipófisis pero negativa de células de Leydig/testicular) que presentaban hipogonadismo (niveles bajos de Testosterona) detectados en la base de datos de la Clínica de Andrología del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, en un periodo comprendido de 2010 a 2013.

El protocolo de prueba de estimulación con hCG se realizó cuando los pacientes tenían y conservaban su control endocrino metabólico de alteración en los carbohidratos, lípidos, tiroides y con un IMC <30Kg/m²; se administró coriogonadotrofina alfa recombinante, ampula de 250mcg vía subcutánea dosis única por la noche.

Evaluación hormonal.

Medición de los valores de Testosterona total (Tt), Estradiol (E2), proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) e índice de andrógenos libres (IAL); niveles basales y 60 horas posterior a la aplicación del medicamento, resultando positiva si se observó un incremento $\geq 50\%$.

Análisis estadístico.

El análisis de los datos se llevo a cabo mediante porcentaje de incremento (normal más de 50%) y medidas de tendencia central.

RESULTADOS

Se obtuvieron expedientes de 57 pacientes los cuales previo a prueba con hCG se realizó prueba con citrato de clomifeno siendo negativa. Se incluyó solo a los que resultaron positivos a la prueba de reto con hCG recombinante, quedando 47 pacientes, excluyendo a los pacientes que se les realizó prueba con hCG urinaria. Los datos demográficos del grupo a su ingreso fueron: edad 36.1 ± 6.2 años, peso 83.84 ± 13.32 kg, talla 1.69 ± 0.07 cm, IMC 29.10 ± 4.10 kg/m² (tabla 1), la distribución por IMC fue 5 (10%) pacientes con IMC normal, 29 (62%) con IMC entre 25 y 29.9 kg/m² , 13 (28%) con IMC >30kg/m² (Gráfico 1).

Características	Media (± DE)
Edad	36.1 ± 6.2 años
Talla	1.69 ± 0.07 cm
Peso	83.84 ± 6.2 kg
IMC	29.10 ± 4.10 kg/m ²

Tabla 1. Características demográficas.

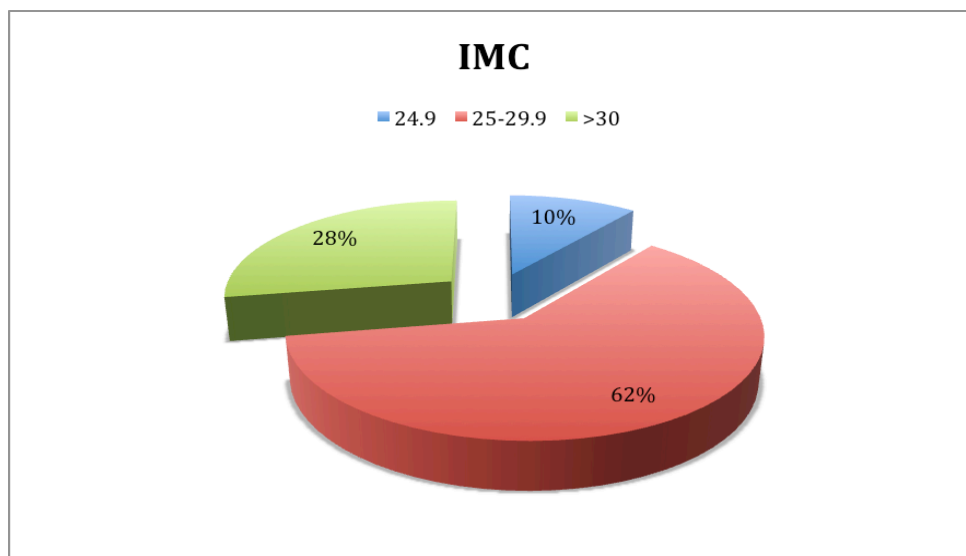


Gráfico 1. Distribución por IMC (índice de masa corporal) basal en kg/m².

Solo 5 pacientes (10.6%) presentaban alteración en los carbohidratos (rango 110-150mg/dl); 14 (29.7%) pacientes presentaron valores de triglicéridos <150 mg/dl y 33 (70.21%) presentaron valores >150 (rango 150-642mg/dl). De los 47 pacientes 29 (61.7%) presentaron valores de colesterol normales (<200mg/dl) y 18 (38.29%) presentaron niveles de colesterol >200mg/dl (rango 200-300mg/dl). (Gráfico 2). En relación al funcionamiento tiroideo 39(82.97%) tenían una TSH normal (<2.5ng/ml) y 8 (17.02%) pacientes con hipotiroidismo (rango 2.5-4.9ng/ml). En cuanto a tipo de infertilidad 27 (57%) pacientes presentaron infertilidad primaria y 20 (42.5%) infertilidad secundaria, en donde la evolución en años fue de 5.6 ± 2.6 años y de 5.2 ± 2.8 años, respectivamente.

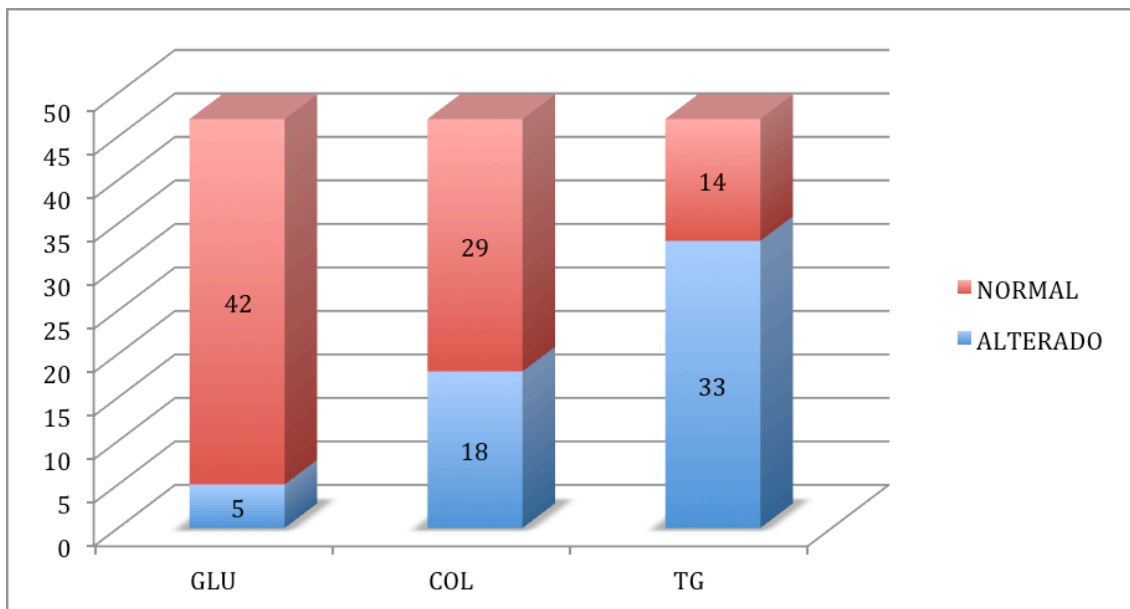


Gráfico 2. Características metabólicas basales. GLU: glucosa, COL: colesterol, TG: triglicéridos.

Los diagnósticos seminales más comunes en este grupo de pacientes posterior a la mejoría de factor endocrino-metabólico por orden de frecuencia fueron: alteraciones mixtas 31(72%), alteración única (28%) y normozoospermia 2(4%) (Gráfico 3). Donde las alteraciones mixtas fueron: alteraciones fisicoquímicas más otro (hipo/oligo/asteno/teratozoospermia) 12(25%), asteno/teratozoospermia 7(15%), oligo/asteno/teratozoospermia 3(6%), hipo/asteno/teratozoospermia 3(6%), hipo/teratozoospermia 3(6%), hipo/oligo/asteno/teratozoospermia 1(2%), oligo/teratozoospermia 1(2%), cripto/asteno/terato/necrozoospermia 1(2%) (Gráfico 4). Alteración única: teratozoospermia 7(15%), azoospermia 2 (4%), hipozoospermia 1 (2%), astenozoospermia 1(2%), aspermia 1 (2%) (Gráfico 5).

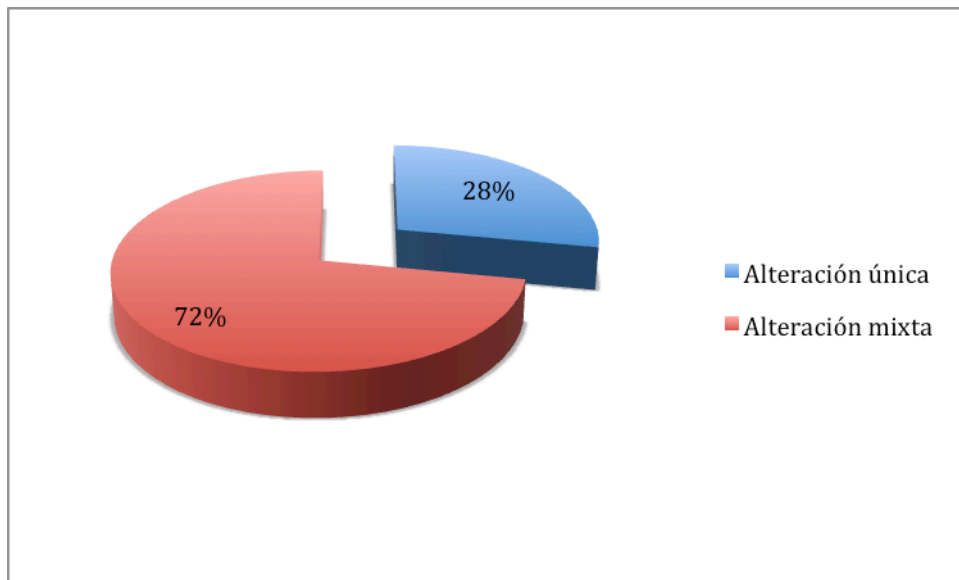


Gráfico 3. Frecuencia de alteraciones seminales.

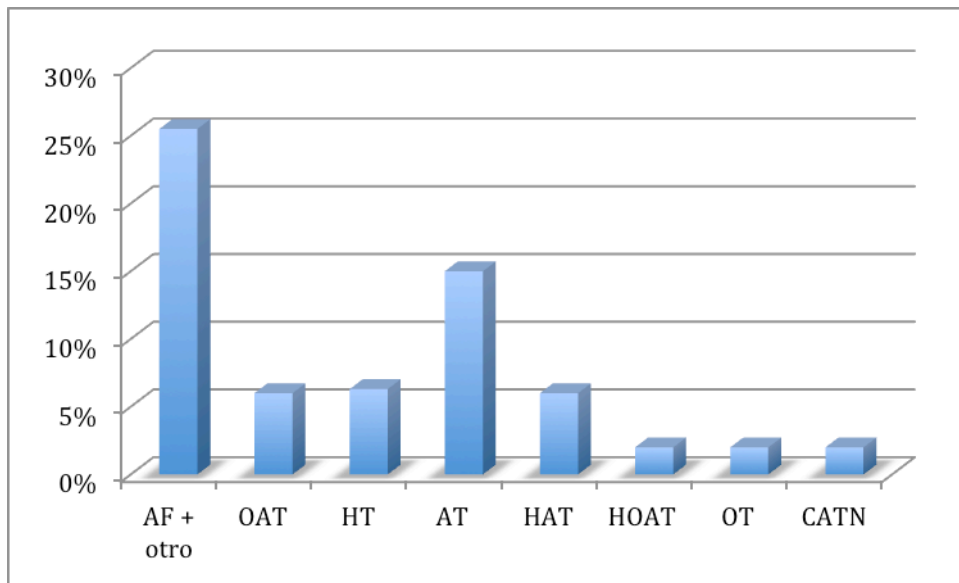


Gráfico 4. Alteraciones mixtas. AF: alteraciones fisicoquímicas. OAT: oligoastenoteratozoospermia. HT: hipoteratozoospermia. AT: astenoteratozoospermia. HAT: hipoastenoteratozoospermia. HOAT: hipooligoastenoteratozoospermia. OT: oligoteratozoospermia. CATN: criptoastenoteratonecrozoospermia.

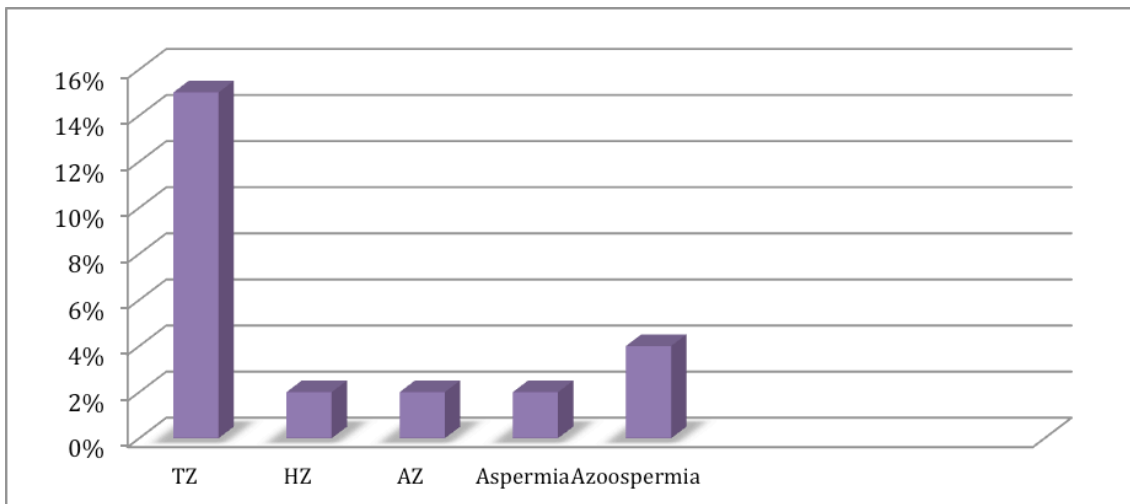


Gráfico 5. Alteraciones únicas. TZ: teratozoospermia. HZ: hipozoospermia. AZ: astenozoospermia.

De los 47 pacientes 15 (31.9%) contaban con diagnóstico de varicocele, de los cuales 5 (33.3%) fueron grado 1; 3 (20%) grado 2; 6 (12.7%) grado 3 y un paciente (2.1%) con varicocele bilateral con grado 1 derecho y grado 3 izquierdo. Obteniendo 32 pacientes sin diagnóstico de varicocele.

Resultados de la prueba.

Testosterona Total (nMol/L) basal 11.81 ± 5.06 y postprueba 25.6 ± 9.86 , Estradiol (pg/mL) basal 31.15 ± 12.18 y postprueba 63.86 ± 28.01 , IAL (%) basal 56.79 ± 22.46 y postprueba 121.80 ± 58.41 . La SHBG no modifica. (tabla 2).

Hormona	Niveles basales (nmol/L)	Niveles postprueba (nmol/L)	% de incremento
Testosterona	11.81 ± 5.06	25.6 ± 9.8	116
Estradiol	31.15 ± 12.18	63.86 ± 28.01	104
IAL	56.79 ± 22.46	121.80 ± 58.41	114
SHBG	24.31 ± 12.79	26.42 ± 23.81	8.6

Tabla 2. Resultados hormonales basales y 60 horas post aplicación de hCG.

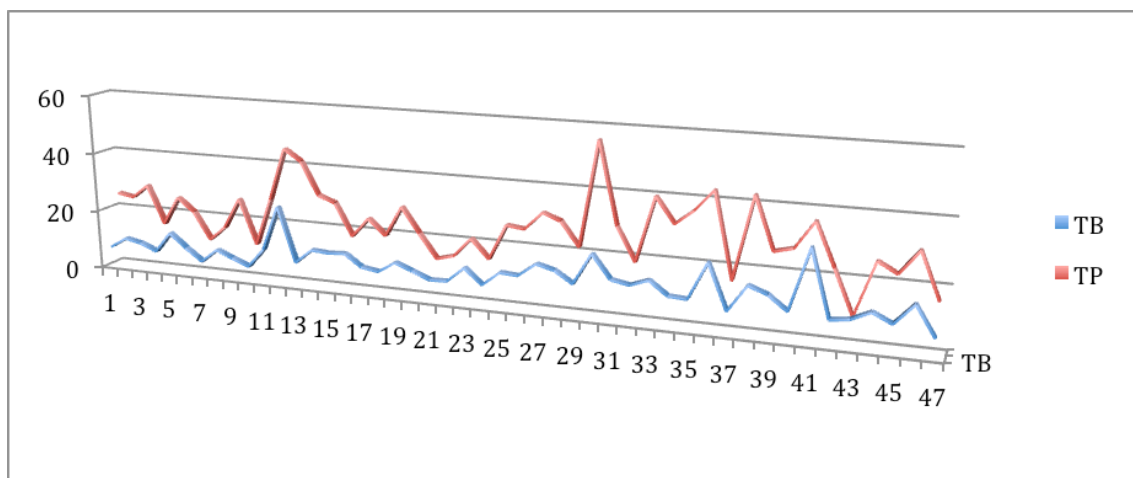


Grafico 4. Respuesta de Testosterona basal y post aplicación de hCGr.

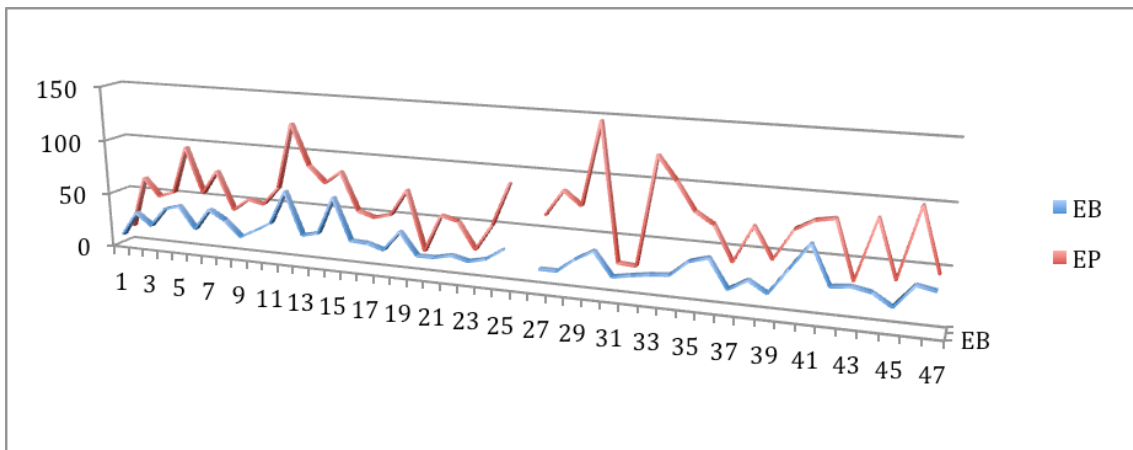


Gráfico 5. Respuesta de Estradiol basal y post aplicación de hCGr.

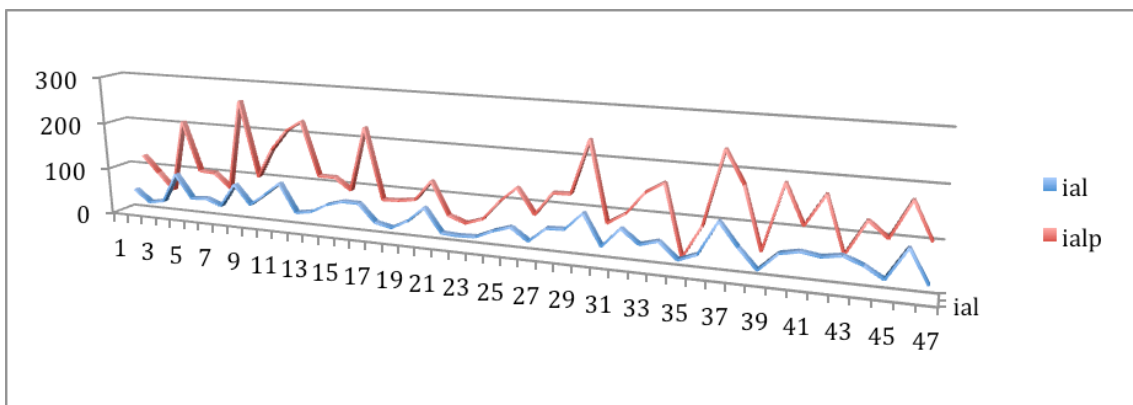


Gráfico 6. Respuesta Índice Andrógenos Libres basal y post aplicación de hCG.

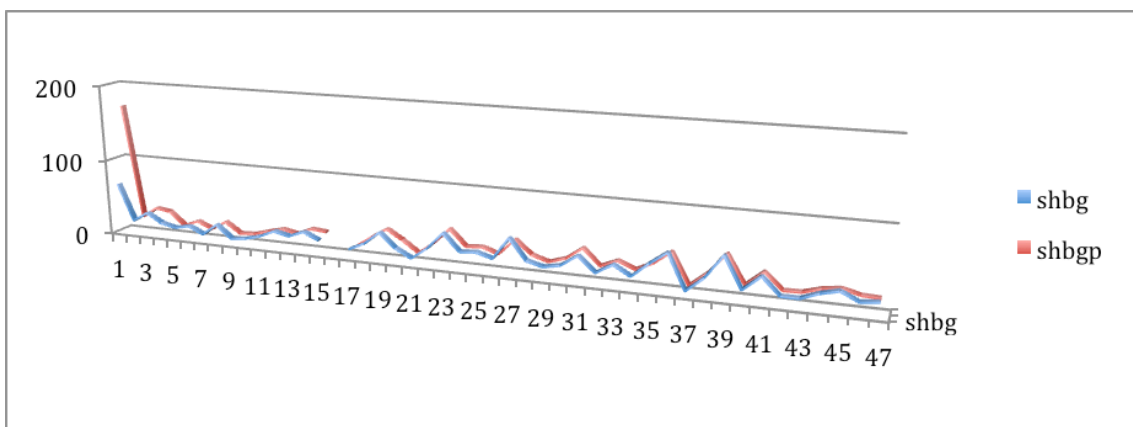


Gráfico 7. Respuesta SHBG basal y post aplicación de hCG.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de la evaluación inicial de un hombre con posible hipogonadismo es distinguir la falla gonadal primaria de los desórdenes hipotálamo-hipofisarios para realizar un diagnóstico específico y el objetivo secundario es la decisión terapéutica. La hCG tiene un efecto estimulante sobre la esteroidogénesis testicular y ha sido ampliamente utilizada para evaluar la función de las células de Leydig, existiendo gran variabilidad de protocolos de pruebas y resultados de estimulación con hGC urinaria y muy escasos con hGCr.

Nosotros utilizamos hGCr como prueba de reto (con el objetivo de selección para manejo terapéutico de la misma) en nuestra población por el beneficio de la fácil administración (subcutánea vs Intramuscular) y bajo costo; determinando incremento > al 50% de los valores basales de los marcadores séricos hormonales testiculares (Tt, E2 e IAL) a las 60 hrs post-aplicación; encontrando una respuesta similar a los esquemas comúnmente utilizados de forma terapéutica con administración única o continua de hCG urinaria como lo reportan M.Abdel-Raouf et al. (2014), en conejos que con hCG [400 UI/d] incremento significativo de Tt y de DHT. Y en humanos el grupo de Thomas F. Kolon et al. (2001) en donde se observó incremento 20 veces más de los niveles basales de Tt y DHT con dosis de hCG (100UI/kg o 5000 UI/1.7m²) y el de Andrea D. et al, en 2005 donde determinaron la respuesta relacionada al aumento de la producción de testosterona intratesticular (TIT) y Tt por arriba de

30nmol/L (14.1 ± 1.1 nmol/L nivel basal de Tt) (10). En nuestro análisis de observó un resultado similar con un incremento de 116%.

Por otro lado el aumento de los niveles de estradiol posterior a la aplicación de hCG observado en nuestro análisis (incremento de 104% post-hCG); ha sido observado igualmente en otros estudios, como el de Cailleux-Bounacer A. et al. (2008), donde determinaron un aumento significativo de los niveles de estradiol (de 76.4 pmol/L a 260.3 pmol/L) en varones normales explicado por la activación inducida por la gonadotropina en la aromatasa de las células de Leydig que conduce a un aumento en la síntesis de E2 (1).

Otro punto importante a discutir es, que en los trabajos previos, no se encuentra determinado si en los grupos poblacionales estudiados los pacientes tenían alguna enfermedad endocrino/metabólica. La enfermedad metabólica prevalente observada en nuestro grupo fueron las alteraciones en el IMC, donde la mayoría de los pacientes se encontraron en el grupo de sobrepeso (62%); lo cual justificaría la disfunción de la célula de Leydig (comentando que la prueba se realizó con un $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$). Una revisión sistemática publicada en 2010 sobre el impacto del IMC en los parámetros seminales y las hormonas reproductivas informó que en 18 de los 20 estudios analizados en donde se midió testosterona y 15 de 16 estudios en donde se midió SHBG resultaron en una relación negativa entre estas hormonas y el IMC. Sin embargo esta relación parece ser débil. Un estudio pequeño ha sugerido que la testosterona libre se mantiene dentro de los rangos normales en los hombres con sobrepeso y moderadamente obesos, aunque en los hombres con obesidad severa los niveles son inferiores a los normales (11). Por tanto, se sugiere que una

reducción en la testosterona libre en los hombres con sobrepeso y obesidad tiene poco efecto biológico, coherente con nuestra conclusión de que a pesar de que nuestro grupo de mayor prevalencia fue el grupo de hombres con sobrepeso todos respondieron positivamente a la prueba de estimulación con hCG.

En relación a la presencia de varicocele y disfunción hormonal, se han publicado estudios que informan sobre la disminución de las concentraciones de testosterona en pacientes infértiles y varicocele, con hipótesis de que éste, puede ocasionar la disfunción de células de Leydig con la subsecuente disminución en la producción de testosterona.

Normalmente, las concentraciones periféricas de T muestran una respuesta bifásica a la aplicación de hCG en pacientes normales, con un pico inicial a las 1-4 h y un segundo pico a las 36-96 h. Naughton C.K. et al (2001) demostró que el pico temprano de T a la hCG estuvo alterado en pacientes con varicocele, sugiriendo que hay una disminución en la biosíntesis de T, posiblemente causada por un bloqueo a nivel de la 17,20-liasa, basado en la acumulación de altas concentraciones de 17 α -hidroxiprogesterona (12). En contraste, en nuestros 15 pacientes con diagnóstico de varicocele a los que se aplicó el test con hCG sólo 2(13.3%) respondieron con incremento limítrofe de 50% de testosterona; ambos pacientes comparten el antecedente de IMC >30kg/m², varicocele izquierdo e hipertensión arterial sistémica crónica, por lo que la sumatoria de estas patologías serían posible causa de disfunción de células de Leydig.

CONCLUSIONES

La prueba de reto con hCGr es de valor en la confirmación de la función de las células de Leydig.

Los resultados ofrecidos en este trabajo confirmaron la utilidad de la prueba utilizando hGC recombinante para identificar a los pacientes con disfunción de células de Leydig, los cuales al responder positivamente podrían beneficiarse con tratamiento continuo de la misma, con las ventajas de ser económica, fácil aplicación, además de presentar menores efectos adversos locales que la hCG urinaria.

AGRADECIMIENTOS

A mi asesora Dra. Mirna Echavarría Sánchez por su tiempo y dedicación. A todo el equipo de andrología de consulta externa y personal de laboratorio de endocrinología, ya que sin su aportación no se habría podido llevar a cabo este documento.

A mis maestros en el Instituto Nacional de Perinatología por la enseñanza, confianza y contribuir en mi crecimiento profesional y personal.

DEDICATORIA:

A mi Madre Raquel García que es el ser más maravilloso del mundo, gracias por el apoyo moral, cariño y comprensión que desde siempre me ha brindado, por guiar mi camino y estar junto a mí en los momentos más difíciles.

A mi Padre Francisco Coria porque ha sido para mi un hombre grande y maravilloso que siempre he admirado y un ejemplo a seguir, gracias por guiar mi vida con energía, hoy nuestros esfuerzos se ven culminados.

A mis hermanos Juan Carlos y Verónica por su apoyo incondicional.

BIBLIOGRAFIA

1.- Cailleux-Bounacer A, Reznik Y, Cauliez B, Menard J.F, Duparc C. and Kuhn J.M. Evaluation of endocrine testing of Leydig cell function using extractive and recombinant human chorionic gonadotropin and different doses of recombinant human LH in normal men. *European Journal of Endocrinology* (2008) 159 171–178.

2.- Janet F. Infertility Evaluation. *Obstet Gynecol Clin N Am* 39 (2012) 453-463.

3.- American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertility and Sterility* vol. 98, No 2, August 2012.

4.- Amr AR, David R. Male Infertility. *British Journal of Medical & Surgical Urology*. (2012) 5, 254-268.

5.- Ernest M. Sussman, Aleksander C., et al. Hormonal Evaluation of the Infertile Male: Has It Evolved?. *Urol Clin N Am* 35 (2008) 147-155.

6.- American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients—2002 update.

7.- Edward DK, Lindsey C, Natan BC, Mohit K, and Larry IL. The treatment of hypogonadism in men of reproductive age. *Fertility and Sterility* Vol. 99, No. 3, March 1, 2013.

8.- Abdel-Raouf M, Hussein H.A. Effect of long term testosterone propionate or human chorionic gonadotrophin administration on reproductive glands in adult male rabbits. *Andrología* 1-9, 2014.

9.- Kolon T.F., Miller O.F. Comparison of single versus multiple dose regimens for the human chorionic gonadotropin stimulatory test. *The Journal of Urology*. Vol 166, 1451-1454, October 2001.

10.- Andrea D. Coviello, Alvin M. Matsumoto, William J. Bremner, Karen L. Herbst, John K. Amory, Bradley D. Anawalt, Paul R. Sutton, William W. Wright, Terry R. Brown, Xiaohua Yan, Barry R. Zirkin, and Jonathan P. Jarow. Low-Dose Human Chorionic Gonadotropin Maintains Intratesticular Testosterone in Normal Men with Testosterone-Induced Gonadotropin Suppression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(5):2595–2602.

11.- MacDonald A.A., Herbison G.P., Showell M., and Farquhar C.M. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Human Reproduction Update*, Vol.16, No.3 pp. 293–311, 2010.

12.- Naughton A.K., Nangia A.K., Agarwal A. Varicocele and male infertility: Part II Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Human Reproduction Update*, vol 7, No 5 pp 473-481, 2001.